

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20, 9/16	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/24382 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Mai 2000 (04.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07749 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 48 849.1 22. Oktober 1998 (22.10.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67061 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, D-68199 Mannheim (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Büchelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE). (74) Anwalt: GOLDSCHIED, Bettina; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID SPHERICAL MATERIALS CONTAINING A BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN, SPHÄRISCHEN FORMEN, ENTHALTEND EINE BIOLOGISCH AKTIVE SUBSTANZ (57) Abstract <p>A method for producing solid, spherical materials containing at least one biologically active substance that is homogeneously dispersed in an auxiliary agent template by mixing said biologically active substance with one or several auxiliary agents in a melt, extruding and shaping said melt using a nozzle, characterized in that the melt containing the biologically active substance and auxiliary agents is discharged from the nozzle in the form of drops by exciting the nozzle with vibrations and the drops are frozen and solidified by coming into contact with a liquid.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse, dadurch gekennzeichnet, dass die biologisch aktive Substanz und Hilfsstoffe enthaltende Schmelze durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und verfestigt werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend eine biologisch aktive Substanz

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, die mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix
10 enthalten, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, und Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse.

Es ist allgemein bekannt, Zubereitungen von biologisch aktiven
15 Substanzen nach dem Verfahren der Schmelzextrusion herzustellen.

Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Schmelzen, die als Hilfsstoffe thermoplastisch verarbeitbare Polymere enthalten, ist beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906 beschrieben.
20 rieben.

Gerade bei relativ niedrig viskosen Schmelzen, beispielsweise solchen Zusammensetzungen, die einen relativ hohen Anteil an Zuckeralkoholen oder weichmachenden Wirkstoffen oder Gelatine
25 enthalten, bereitet die Formgebung Probleme. Wendet man konventionelle Formgebungsverfahren an, so neigen die Partikel zum Verkleben und weisen häufig ungleichmässige Korngrössen auf. Niedrig viskose Zubereitungen zeigen ein zu stark ausgeprägtes Fließverhalten in der Schmelze, so daß ihr Erstarren nicht mit dem Erstarren einer klassischen thermoplastischen Schmelze vergleichbar
30 ist.

Aus der EP-B 488 218 ist bekannt, Partikel spezieller bioabsorbierbarer Polymere durch Schmelzen des Polymers und anschliessen-
35 der Kapillarextrusion herzustellen, wobei die Partikel in Feststoffform überführt werden, indem sie in eine Flüssigkeit eingeführt werden, welche die Partikel beim Kontakt mit ihr einfriert.

Aus der US-A 5 188 838 ist bekannt, perlenförmige pharmazeutische
40 Zubereitungen durch Zertropfen einer wirkstoffhaltigen Schmelze mit Hilfe einer vibrierenden Düse und anschliessendes Verfestigen der Tropfen in einem gasdurchströmten Fallturm. Ein ähnliches Verfahren wird in der WO 95/33433 beschrieben.

45 In der DE-A 40 07 164 wird ein Verfahren zum Gefrieren von fliessfähiger Materie, insbesondere von Zellkultursuspensionen, beschrieben bei dem die Kulturbrühe durch eine Düse auf eine

kryogene Flüssigkeit gesprüht wird, wobei die Düse mit einem Treibgas beaufschlagt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein verbessertes Verfahren zur Herstellung fester, sphärischer Formen, enthaltend eine oder mehrere biologische Substanzen in einer Hilfsstoffmatrix, zur Verfügung zu stellen.

- Demgemäss wurde ein Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, und Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die biologisch aktive Substanz und Hilfsstoffe enthaltende Schmelze durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und verfestigt werden.
- 20 Feste, sphärische Formen steht erfindungsgemäss für Pastillen, Pellets oder Granulate, kugel- oder tropfenförmige Produkte.

Das Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit den Hilfsstoffen kann auf an sich bekannte Weise erfolgen. Die Komponenten können zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen und homogenisiert werden. Insbesondere bei thermolabilen oder gegen Scherkräfte empfindlichen Wirkstoffen kann es sich aber empfehlen, zuerst die Hilfsstoffe aufzuschmelzen und vorzumischen und dann den Wirkstoff einzumischen.

- Das Aufschmelzen und Mischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Als Misch- und Schmelzapparate sind allgemein solche Vorrichtungen geeignet wie sie in der Kunststofftechnologie eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Vorrichtungen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren, Doppelmuldenknetter (Trogmischer), Stempelknetter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme. Besonders bevorzugt erfolgt das Mischen und Schmelzen in einem Ein- oder Mehrschneckenextruder, insbesondere einem Doppelschneckenextruder, wobei diesem auch Knetkammern vorgeschaltet sein können. Das Durchmischen und Aufschmelzen kann auch in solchen Apparaturen

erfolgen, in denen die Energie in Form von Mikrowellen oder Ultraschall zugeführt wird.

- Das Beschicken der Misch- und Schmelzvorrichtung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise erfolgen. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z.B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können beispielsweise direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe zugespeist werden. Flüssige Komponenten können über geeignete Pumpenaggregate zudosiert werden. Erfindungsgemäss können auch niedrig viskose Pasten oder Gele mit einem hohen Dispersionsmittelgehalt zugeführt werden, wobei als Dispersionsmittel bevorzugt Wasser verwendet wird.
- 15 Die Verarbeitung der Mischungen zu Schmelzen erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen von 20 bis 280°C, besonders bevorzugt von 25 bis 180°C.

- Zur Formgebung wird die Schmelze durch eine in eine gleichmässige Schwingung versetzte Düse geführt. Dabei erfolgt eine Zerteilung der Schmelze zu Tropfen. Bevorzugt wird eine solche Anordnung gewählt, bei der mehrere Düsen in einer Düsenplatte angeordnet sind. Der Durchmesser der Düsen liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 2,2 mm.

- 25 Die Schwingungsanregung der Düse oder Düsenplatte erfolgt mit einer konstanten Frequenz im Bereich von 50 bis 20.000 Hz. Die Schwingungsanregung kann piezoelektrisch, magnetisch-induktiv, mechanisch, pneumatisch oder elektroakustisch erfolgen. Solche Schwingungsanregungssysteme sind dem Fachmann an sich bekannt.

- Die Schmelze sollte beim Durchlaufen der Düse oder Düsenplatte eine Viskosität von maximal 2000 mPa.s aufweisen. Bevorzugt sind Schmelzviskositäten im Bereich von 50 bis 1000, besonders bevorzugt 100 bis 600 mPa.s. Durch die Oberflächenspannung am Abrisspunkt entstehen Tropfen, welche in Abhängigkeit vom Düsendurchmesser einen Durchmesser von 0,01 bis 30 mm, bevorzugt 0,3 bis 3 mm aufweisen können. Das Verhältnis von Düsendurchmesser D1 und Tropfendurchmesser D2 beträgt im optimalen Fall $D1:D2=0,7:1$.

- 40 Die abtropfenden Teilchen werden dadurch verfestigt, dass man sie mit einem kalten flüssigen Medium, in dem die Tropfen unlöslich sind, in Kontakt bringt. Als kaltes flüssiges Medium können insbesondere gegenüber den Formkörpern inerte flüssige Gase wie flüssiger Stickstoff, flüssige Luft oder flüssige Edelgase eingesetzt werden, wobei flüssiger Stickstoff bevorzugt ist. Das Inkontaktbringen erfolgt vorzugsweise dergestalt, dass man die

Tropfen schräg in ein Vorratsgefäß mit dem entsprechenden kalten flüssigen Medium fallen lässt, indem die gebildeten Tropfen durch einen Druckgasstrahl von der Düse oder Düsenplatte weggerissen werden. Der Gasstrahl wird entsprechend so geführt, dass er in Richtung auf die Oberfläche der kryogenen Flüssigkeit führt. Als Gas eignet sich vor allem Stickstoff, aber auch Luft oder Edelgase wie beispielsweise Argon.

Nach Verfestigung können die so erzeugten sphärischen Formkörper von dem flüssigen Medium durch einfaches Sieben abgetrennt werden. Zum Abtrennen eignen sich auch Bandvorrichtungen, die unter der Oberfläche der kryogenen Flüssigkeit verlaufen und die Formkörper aus dem kryogenen Medium über eine Endlosband kontinuierlich einer Weiterverarbeitung zuführen.

Die Korngrößen der erfindungsgemässen Formkörper liegen vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 5 mm.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Formen enthalten den Wirkstoff als homogene Dispersion in einer Hilfsstoffmatrix.

Die Hilfsstoffmatrix umfasst mindestens ein thermoplastisch verarbeitbares Bindemittel, welches vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar ist.

Geeignete polymere Matrixkomponenten sind beispielsweise:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate des N-Vinylpyrrolidons mit Vinylestern, insbesondere mit Vinylacetat, oder auch mit Vinylpropionat. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 -64 und 71 und 74) liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35. Für PVP liegen die K-Werte besonders bevorzugt im Bereich von 17 bis 35.

Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat oder Polyvinylalkohol.

Cellulosederivate wie beispielsweise Celluloseether, insbesondere Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Methylcellulose und Hydroxypropyl-Ethylcellulose.

Celluloseester wie Cellulosephtalate, insbesondere Celluloseacetatphtalat und Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, weiterhin auch Mannane, insbesondere Galactomannane.

5 Weiterhin eignen sich als polymere Bindemittel auch Polymere auf Basis von Acrylaten oder Methacrylate, beispielsweise die als Eudragit-Typen bekannten Polyarylate und Polymethacrylate, Copolymerisate von Acrylsäure und Methylmethacrylat oder Polyhydroxyalkyl-Acrylate oder -Methacrylate.

10

Ebenso eignen sich auch Polycarbonsäuren, Polylactide, Polyglykolyde, Polylactidpolyglykolyde, Polydioxane, Polyanhydride, Polystyrolsulfonate, Polyacetate, Polycaprolactone, Poly(ortho)ester, Polyamine, Polyhydroxyalkanoate oder Alginate.

15

Geeignete Matrixkomponenten können auch natürliche oder halbsynthetische Bindemittel wie Stärken, abgebaute Stärken, beispielsweise Maltodextrin, weiterhin auch Gelatine, welche je nach Anforderungen basischen oder sauren Charakter aufweisen kann, Chitin

20 oder Chitosan sein. Bevorzugt sind Gelatinen.

Auch niedermolekulare Bindemittel eignen sich erfindungsgemäss als Matrixstoffe, insbesondere Zuckeralkohole wie beispielsweise Sorbit, Mannit, Xylit oder, besonders bevorzugt, Isomalt. Eben-

25 falls bevorzugt ist auch Trehalose, die eine kryoprotektive Wirkung entfaltet.

Weiterhin können auch Fette oder Wachse als Bindemittel eingesetzt werden. So eignen sich beispielsweise Polyethylenglykole

30 oder Polypropylenglykole mit Molekulargewichten im Bereich von 300 bis 100000 als Bindemittel.

Besonders bevorzugte Bindemittel sind die Homo- und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons, Zuckeralkohole und Gelatine.

35

Es können selbstverständlich auch Mischungen der genannten Bindemittel eingesetzt werden.

Das Bindemittel muss in der Gesamtmischung aller Komponenten im

40 Bereich von 40 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen.

Dabei kann der Schmelze auch ein Lösungsmittel zugesetzt werden, das neben seinen Lösungseigenschaften auch eine weichmachende

45 Wirkung in der Schmelze entfalten kann. Derartige Lösungsmittel sind vor allem ein- oder mehrwertige Alkohole oder Wasser oder Mischungen von Alkoholen und Wasser. Bevorzugtes weichmachendes

Lösungsmittel ist Wasser. Es kann sich empfehlen, das weichmachende Lösungsmittel in Mengen von 0,5 bis 70 Gew.-% zuzugeben. Durch Zugabe des Lösungsmittels kann gezielt die Viskosität der Schmelze eingestellt und damit das Abrissverhalten an der Düse
5 oder Düsenplatte beeinflusst werden. Bei der Verfestigung in dem kalten, flüssigen Medium, die eine Gefriertrocknung darstellt, lässt sich das Lösungsmittel wieder entfernen. Erfindungsgemäss werden Schmelzen verarbeitet, deren Viskosität bei 100°C kleiner als 5000 mPas beträgt, bestimmt durch Rotationsviskosimetrie.

10

Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich zur Verarbeitung aller biologisch aktiver Substanzen, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Biologisch aktive Substanzen sind beispielsweise pharmazeutische Wirkstoffe, veterinärmedizinische Wirkstoffe, Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische
15 Mittel, weiterhin auch Pflanzenschutzmittel oder Mittel für die Tierernährung.

Als pharmazeutische Wirkstoffe eignen sich beispielsweise

20

Acebutolol, Acetylcysteine, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Albrazalam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoacetic Acid, Amiodarone, Amitriptyline, Amlodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam,
25 Astemizole, Atenolol, Beclometasone, Benscerazide, Benzalconium Hydroxide, Benzocaine, Benzoessäure, Betametasone, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Brazosin, Bromacepam, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspyrone, Caffeine, Camphor, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carboplatin,
30 Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefuroxime Axetil, Celediline, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Choline, Ciclusporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulanic Acid, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Codeine, Colestyramine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Dichlofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine, Dilthiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipy-
40 rone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotide, Fluconazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Furosemide, Genfibrozil, Gentamycin, Ginkgo Biloba,
45 Glibenclamine, Glipizide, Glozapine, Glycyrrhiza Glabra, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide,

- Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate, Isotredinoin, Kethotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose,
- 5 Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxine, LH-RH (luteininsierendes Hormon-Releasing Hormon), Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyl-dopa, Methylprednisolone, Metoglobamide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam,
- 10 Minocycline, Minoxidil, Misobrostol, Morphine, Multivitamin and Minerals, Mystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinic Acid, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriphthylin,
- 15 Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenic Acid, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prednisolone, Promocriptine, Propafenone, Propranolol, Pseudo-
- 20 ephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicyl Acid, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Teprenone, Terazosin, Terbutaline,
- 25 Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprin, Troxerutin, Uracil, Valproic Acid, Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Volinic Acid, Zidovudine.

- 30 Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Mittel sind beispielsweise Vitamine oder Vitamin/Mineralstoffmischungen entsprechend den für solche Mittel geltenden gesetzlichen Bestimmungen.

- Pflanzenschutzmittel können beispielsweise Herbizide, Fungizide
35 oder Insectizide sein.

Mittel für die Tierernährung sind beispielsweise Fischfutterformulierungen wie sie insbesondere beim Fischfarming eingesetzt werden.

40

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Formen können weiterhin für die genannten Anwendungen übliche Hilfsstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

- 45 Pharmahilfsstoffe sind z.B. Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen. Grund-

sätzlich jedoch dürfen diesen Pharmahilfsstoffe nicht den erfindungsgemäßen Gedanken einer sich in den Verdauungssäften mit einer Gelschicht umgebenden, sukzessive auflösenden bzw. wenigstens erodierenden, zerfallenden Arzneiform einschränken.

5

Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 0,20 bis 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

10

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium, Calcium und Magnesium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Form.

15

Als Zerfallsbeschleuniger können z.B. Natriumcarboxymethylstärke oder Crospovidon eingesetzt werden. Auch Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat sein einsetzbar.

20

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly(alkylenoxide), wie z.B. Poly(ethylenglycole), Poly(propylen-glycole), Poly(ethylenpropylenglycole); organische Weichmacher mit niederem Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerinmonoacetat, Diacetat oder Triacetat, Propylenglycol, Natriumdiethylsulfosuccinat etc., zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

25

Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente oder Farbmittel natürlicher Herkunft.

30

Anorganische Pigmente sind bevorzugt in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

35

Darüberhinaus können noch andere Additive zugefügt werden, die die Fließeigenschaften der Mischung verbessern oder als Formtrennmittel wirken, wie z.B. tierische oder pflanzliche Fette, bevorzugt in ihrer hydrierten Form, besonders solche, die bei

40

Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die gleiche Funktion können auch Wachse wie z.B. Carnaubawachs erfüllen. Diese Additive können alleine ohne Zusatz von Füllstoffen oder Weichmachern zuge-

45

setzt werden. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft allein oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, besonders Lecithin beigemischt werden. Die Mono- und Diglyceride

stammen vorzugsweise von den oben beschriebenen Fett-Typen ab, d.h. C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono- und Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-% bezogen auf 5 das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Als Fließregulierungsmittel können z.B. Aerosile oder Talkum Verwendung finden.

- 10 Ferner können auch Stabilisatoren zugefügt werden, wie z.B. Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

- Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen 15 zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des 20 Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere, wie z.B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 89-88 (1986) angegeben.

- 25 Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (s. z.B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

- Die mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens erzeugten Form- 30 körper weisen gleichmässige Korngrössen auf, sind von guter Homogenität und gutem Fliessverhalten. Überraschenderweise kommt es beim Gefriertrocknen der Teilchen weder zu Agglomerationen der Teilchen noch zu einer Phasenseparation.

- 35 Die Formkörper können auf vielfältige Weise zur Anwendung kommen. So können sie beispielsweise in Hartgelatine kapseln gefüllt werden, als Sachets oder Trinkgranulate verwendet werden oder als sogenannte feste Tropfen mit Hilfe geeigneter Dosiereinrichtungen zur Anwendung kommen. Weiterhin kann man die Formkörper auch zu 40 Darreichungsformen wie Tabletten, Suppositorien oder weiterverarbeiten.

Beispiele

- 45 Mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens lassen sich beispielsweise folgende Formulierungen verarbeiten:

Beispiel 1

	Ibuprofen	40 Gew.-%
	Isomalt F	50 Gew.-%
5	PVP K12	10 Gew.-%

Schmelzviskosität: 0,2 bis 0,75 Pa x s bei 145°C (n=4)

Beispiel 2

10

	Vitamin C	40 Gew.-%
	Isomalt F	60 Gew.-%

Schmelzviskosität: 1 bis 3 Pa x s bei 140°C (n=4)

15

Beispiel 3

	Ketoprofen	50 Gew.-%
	Wasser	10 Gew.-%
20	PEG 6000	40 Gew.-%

Schmelzviskosität: 0,065 bis 0,095 Pa x s bei 90°C (n=4)

Beispiel 4

25

	Ibuprofen	50 Gew.-%
	Gelatine	35 Gew.-%
	Wasser	10 Gew.-%
	Poloxamer 188	5 Gew.-%

30

Beispiel 5

	Natrium-Ibuprofenat	80 Gew.-%
	Gelatine	10 Gew.-%
35	Wasser	10 Gew.-%

Beispiel 6

	LH-RH*)	20 Gew.-%
40	Trehalose	50 Gew.-%
	Polyethylenglykol 400	10 Gew.-%
	PVP K30	2 Gew.-%
	Wasser	3 Gew.-%
	Polyethylenglykol 6000	15 Gew.-%

45 *) luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon

Beispiel 7

Eine Mischung aus 200 g Natrium-Ibuprofenat, 10 g Isomalt, 50 g Polyethylenglykol 6000, 10 g Bienenwachs, 5 g Gelatine und 1 g
5 PVP K30 wurde in einem Zweischnellenextruder Micro 18, Firma Leistritz, bei einer Temperatur der Extruderschüsse von 160°C zu einer plastischen Masse verarbeitet und bei 100°C über eine Düse in eine Zahnradschnecke und anschließend kontinuierlich durch eine
10 Düsenplatte gefördert, wobei die Schmelze eine Viskosität von 1,3 Pas aufwies. Die Düsenplatte wies 50 konzentrisch angeordnete Öffnungen mit einem Lochdurchmesser von 1,2 mm je Bohrung auf. Die Düsenplatte wurde piezoelektrisch in eine konstante Schwingung mit einer Frequenz von 9000 Hz versetzt. Der Abriß der Tropfen erfolgte mit Hilfe eines nach der Düsenplatte an-
15 geordneten, mit einem Winkel von 90°C auftreffenden, Luftstroms. Über eine Fallstrecke von 10 cm gelangten die abgerissenen Tropfen in ein Bad aus flüssigem Stickstoff, aus welchem sie kontinuierlich mit einem Band, bestehend aus feingliedrigem Gewebe, auf ein Trockenband gefördert wurden.
20 Die so erhaltenen Produkt-Perlen wiesen einen mittleren Durchmesser von 1,4 mm auf. Abgefüllt in eine Hartgelatine kapsel erfüllen sie im Paddle-Modell die Anforderung einer Wirkstoff-Freisetzung von 80 % innerhalb von 30 min. bei 25°C, einem pH-Wert
25 von 7,2 und einer Rührgeschwindigkeit von 100 Upm.

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen,
5 enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen
 dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix, durch Vermischen der
 biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfs-
 stoffen in der Schmelze, Extrusion und Formgebung der Schmel-
10 ze mittels einer Düse, dadurch gekennzeichnet, dass die bio-
 logisch aktive Substanz und Hilfsstoffe enthaltende Schmelze
 durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die
 Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und ver-
 festigt werden.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das
 Vermischen und Schmelzen der biologisch aktiven Substanz und
 mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in einem Schneckenknet-
 erfolgt.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
 dass die Flüssigkeit ein flüssiges Gas darstellt.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
 dadurch gekennzeichnet, dass die sphärischen Formen Korngrös-
25 sen im Bereich von 0,01 bis 5 mm aufweisen.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
 dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffmatrix mindestens
 ein thermoplastisch verarbeitbares Polymer enthält.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das
 Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons ist.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das
35 Polymer Gelatine ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
 zeichnet, dass als wesentlicher Matrixhilfsstoff ein Zucker-
 alkohol eingesetzt wird.
- 40 9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,
 dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffmatrix Trehalose
 enthält.